

PCT/PTO 22 SEP 2004

PCT/CN03/00206

证 明
CERTIFICATE

10/508866

REC'D 18 JUN 2003

WIPO PCT

本证明之附件是向中国专利局作为受理局提交的下列国际申请副本
THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY OF THE BELOW
IDENTIFIED INTERNATIONAL APPLICATION THAT WAS FILED WITH THE
CHINESE PATENT OFFICE AS RECEIVING OFFICE

BEST AVAILABLE COPY

国际申请号:

PCT/CN02/00186

INTERNATIONAL APPLICATION NUMBER

国际申请日:

22.3 月 2002 (22.03.02)

INTERNATIONAL FILING DATE

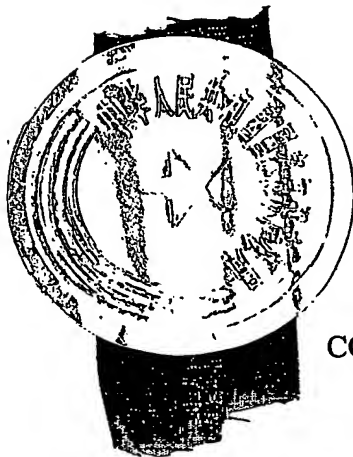
发明名称:

亲水性聚合物—黄酮结合物以及包含该结合物的

TITLE OF INVENTION

药物组合物

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



中华人民共和国国家知识产权局局长
COMMISSIONER OF THE STATE INTELLECTUAL PROPERTY
OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

王景川

二零零三年五月二十七日

MAY 27, 2003

检索本请求书

下列签字人请求按照

专利合作条约的规定处理本国际申请

由受理局填写

国际申请号

PCT/CN 02/00186

国际申请日

22. 3月 2002 (22.03.02)

RO/CN

中华人民共和国国家知识产权局

PCT International Application

受理局名称和“PCT”国际申请

申请人或代理人的档案号 P2002193C
(如果有) (限12个字符内)

第 I 栏 发明名称 亲水性聚合物-黄酮结合物以及包含该结合物的药物组合物

第 II 栏 申请人

☐

该人也是发明人

姓名(或名称)和地址:(姓在前,名在后;法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。如果下面未指明居所,则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即,国家名称))

北京键凯科技有限公司
BEIJING JIANKAI TECHNOLOGY CO. LTD
中国北京清华西门化工研究院科技楼 2102 (邮编: 100084)
Technology Building 2102, West-Gate of Tsinghua University, Beijing
Chemical Industry Research Institute, Beijing China, 100084

电话号码 (8610) 62612300

传真号码

电传号码

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称) CN

居所(国家名称) CN

该人是对下列

国家的申请人: ☐ 所有指定国

☒ 除美国以外的指定国

☐ 美国

☐ 补充栏中注明的国家

第 III 栏 其他申请人和/或(其他)发明人

姓名(或名称)和地址:(姓在前,名在后;法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。如果下面未指明居所,则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即,国家名称))

嵇世山
JI, Shishan
中国北京清华大学华业大厦 1209 房间
Huaye Building 1209, Tsinghua University, Beijing, China, 100084

该人是:

☐ 申请人

☒ 申请人和发明人

☐ 发明人(如果选择此方格不必填写以下诸项。)

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称) CN

居所(国家名称) CN

该人是对下列

国家的申请人: ☐ 所有指定国

☐ 除美国以外的指定国

☒ 美国

☐ 补充栏中注明的国家

☒ 其余申请人和/或发明人注明在续页中。

IV 栏 代理人或共同代表;或通信地址

引人员被委托/已经被委托作为申请人向主管国际单位办理事务的:

☒ 代理人

☐ 共同代表

;(或名称)和地址:(姓在前,名在后;法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。)

永新专利商标代理有限公司 北京办事处
D PATENT & TRADEMARK AGENCY LTD., BEIJING OFFICE
北京市金融大街 27 号投资广场 A 座 10 层(100032)
Floor, Block A, Investment Plaza, 27 Jinrongdajie, Beijing
100032, P.R. China

电话号码 86-10-66211836

传真号码 86-10-66211845

电传号码

代理人在该局的注册号:

通信地址: 如果未委托/未委托过代理人或共同代表, 并把上栏中的地址作为通信的专门地址, 在此方格作出标记。

RO/101 表(第 1 页)(2001 年 3 月, 2002 年 1 月再版)

替换页(细则第 26 条)

参见请求书表格的说明

续第III栏 申请人和/或其他人
如果以下各栏均未使用, 请求书中不应包括此页:

姓名(或名称)和地址:(姓在前, 名在后; 法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。如果下面未指明居所, 则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即, 国家名称))

朱德权

ZHU, Dequan

[中国] 北京清华大学华业大厦 2611 房间 [100084]

Huaye Building 2611, Tsinghua University, Beijing, China, 100084

该人是

☐ 申请人

☒ 申请人和发明人

☐ 发明人(如果选择此方格不必填写以下诸项。)

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称): CN

居所(国家名称): CN

该人是对下列国家的申请人: ☐ 所有指定国 ☐ 除美国以外的所有指定国 ☒ 美国 ☐ 补充栏中注明的国家

姓名(或名称)和地址:(姓在前, 名在后; 法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。如果下面未指明居所, 则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即, 国家名称))

该人是

☐ 申请人

☐ 申请人和发明人

☐ 发明人(如果选择此方格不必填写以下诸项。)

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称):

居所(国家名称):

该人是对下列国家的申请人: ☐ 所有指定国 ☐ 除美国以外的所有指定国 ☐ 美国 ☐ 补充栏中注明的国家

姓名(或名称)和地址:(姓在前, 名在后; 法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。如果下面未指明居所, 则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即, 国家名称))

该人是

☐ 申请人

☐ 申请人和发明人

☐ 发明人(如果选择此方格不必填写以下诸项。)

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称):

居所(国家名称):

该人是对下列国家的申请人: ☐ 所有指定国 ☐ 除美国以外的所有指定国 ☐ 美国 ☐ 补充栏中注明的国家

姓名(或名称)和地址:(姓在前, 名在后; 法人应填写正式全称。地址应包括邮政编码和国名。如果下面未指明居所, 则本栏中指明地址的所属国为申请人的居所(即, 国家名称))

该人是

☐ 申请人

☐ 申请人和发明人

☐ 发明人(如果选择此方格不必填写以下诸项。)

申请人在该局的注册号:

国籍(国家名称):

居所(国家名称):

该人是对下列国家的申请人: ☐ 所有指定国 ☐ 除美国以外的所有指定国 ☐ 美国 ☐ 补充栏中注明的国家

☐ 其余申请人和/或发明人注明在另一续页中。

ROICN

第V栏 指定 在相应的方格内作出标记, 至少选择一项

按照细则 4.9(a) 规定指定下列国家或地区:

地区专利

- ☒ AP ARIPO 专利: GH 加纳, GM 冈比亚, KE 肯尼亚, LS 莱索托, MW 马拉维, MZ 莫桑比克, SD 苏丹, SL 塞拉利昂, SZ 斯威士兰, TZ 坦桑尼亚联合共和国, UG 乌干达, ZM 赞比亚, ZW 津巴布韦, 以及任何同时是哈拉雷协定缔约国和 PCT 缔约国的国家 (如果要求得到其他的保护或待遇, 请在虚线上注明)
- ☒ EA 欧亚专利: AM 亚美尼亚, AZ 阿塞拜疆, BY 白俄罗斯, KG 吉尔吉斯斯坦, KZ 哈萨克斯坦, MD 摩尔多瓦共和国, RU 俄罗斯联邦, TJ 塔吉克斯坦, TM 土库曼斯坦, 以及任何同时是欧亚专利公约缔约国和 PCT 缔约国的国家
- ☒ EP 欧洲专利: AT 奥地利, BE 比利时, CH 和 LI 瑞士和列支敦士登, CY 塞浦路斯, DE 德国, DK 丹麦, ES 西班牙, FI 芬兰, FR 法国, GB 英国, GR 希腊, IE 爱尔兰, IT 意大利, LU 卢森堡, MC 摩纳哥, NL 荷兰, PT 葡萄牙, SE 瑞典, TR 土耳其, 以及任何同时是欧洲专利公约缔约国和 PCT 缔约国的国家
- ☒ OA OAPI 专利: BF 布基纳法索, BJ 贝宁, CF 中非共和国, CG 刚果, CI 科特迪瓦, CM 喀麦隆, GA 加蓬, GN 几内亚, GQ 赤道几内亚, GW 几内亚比绍, ML 马里, MR 毛里塔尼亚, NE 尼日尔, SN 塞内加尔, TD 乍得, TG 多哥, 以及任何同时是非洲知识产权组织缔约国和 PCT 缔约国的国家 (如果要求得到其他保护或待遇, 请在虚线上注明)

国家专利 (如果要求得到其他保护或待遇, 请在虚线上注明)

- | | | |
|--|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> AE 阿拉伯联合酋长国 | <input checked="" type="checkbox"/> GE 格鲁吉亚 | <input checked="" type="checkbox"/> NZ 新西兰 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AG 安提瓜和巴布达 | <input checked="" type="checkbox"/> GH 加纳 | <input checked="" type="checkbox"/> OM 阿曼 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AL 阿尔巴尼亚 | <input checked="" type="checkbox"/> GM 冈比亚 | <input checked="" type="checkbox"/> PH 菲律宾 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AM 亚美尼亚 | <input checked="" type="checkbox"/> HR 克罗地亚 | <input checked="" type="checkbox"/> PL 波兰 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AT 奥地利 | <input checked="" type="checkbox"/> HU 匈牙利 | <input checked="" type="checkbox"/> PT 葡萄牙 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU 澳大利亚 | <input checked="" type="checkbox"/> ID 印度尼西亚 | <input checked="" type="checkbox"/> RO 罗马尼亚 |
| <input checked="" type="checkbox"/> AZ 阿塞拜疆 | <input checked="" type="checkbox"/> IL 以色列 | <input checked="" type="checkbox"/> RU 俄罗斯联邦 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BA 波斯尼亚和黑塞哥维那 | <input checked="" type="checkbox"/> IN 印度 | <input checked="" type="checkbox"/> SD 苏丹 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BB 巴巴多斯 | <input checked="" type="checkbox"/> IS 冰岛 | <input checked="" type="checkbox"/> SE 瑞典 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BG 保加利亚 | <input checked="" type="checkbox"/> JP 日本 | <input checked="" type="checkbox"/> SG 新加坡 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR 巴西 | <input checked="" type="checkbox"/> KE 肯尼亚 | <input checked="" type="checkbox"/> SI 斯洛文尼亚 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BY 白俄罗斯 | <input checked="" type="checkbox"/> KG 吉尔吉斯斯坦 | <input checked="" type="checkbox"/> SK 斯洛伐克 |
| <input checked="" type="checkbox"/> BZ 伯利兹 | <input checked="" type="checkbox"/> KP 朝鲜民主主义人民共和国 | <input checked="" type="checkbox"/> SL 塞拉利昂 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA 加拿大 | <input checked="" type="checkbox"/> KR 韩国 | <input checked="" type="checkbox"/> TJ 塔吉克斯坦 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CH 和 LI 瑞士和列支敦士登 | <input checked="" type="checkbox"/> KZ 哈萨克斯坦 | <input checked="" type="checkbox"/> TM 土库曼斯坦 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国 | <input checked="" type="checkbox"/> LC 圣卢西亚 | <input checked="" type="checkbox"/> TN 突尼斯 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CO 哥伦比亚 | <input checked="" type="checkbox"/> LK 斯里兰卡 | <input checked="" type="checkbox"/> TR 土耳其 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CR 哥斯达黎加 | <input checked="" type="checkbox"/> LR 利比里亚 | <input checked="" type="checkbox"/> TT 特立尼达和多巴哥 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CU 古巴 | <input checked="" type="checkbox"/> LS 莱索托 | <input checked="" type="checkbox"/> TZ 坦桑尼亚联合共和国 |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ 捷克共和国 | <input checked="" type="checkbox"/> LT 立陶宛 | <input checked="" type="checkbox"/> UA 乌克兰 |
| <input checked="" type="checkbox"/> DE 德国 | <input checked="" type="checkbox"/> LU 卢森堡 | <input checked="" type="checkbox"/> UG 乌干达 |
| <input checked="" type="checkbox"/> DK 丹麦 | <input checked="" type="checkbox"/> LV 拉脱维亚 | <input checked="" type="checkbox"/> US 美国 |
| <input checked="" type="checkbox"/> DM 多米尼加 | <input checked="" type="checkbox"/> MA 摩洛哥 | <input checked="" type="checkbox"/> UZ 乌兹别克斯坦 |
| <input checked="" type="checkbox"/> DZ 阿尔及利亚 | <input checked="" type="checkbox"/> MD 摩尔多瓦共和国 | <input checked="" type="checkbox"/> VN 越南 |
| <input checked="" type="checkbox"/> EC 厄瓜多尔 | <input checked="" type="checkbox"/> MG 马达加斯加 | <input checked="" type="checkbox"/> YU 南斯拉夫 |
| <input checked="" type="checkbox"/> EE 爱沙尼亚 | <input checked="" type="checkbox"/> MK 前南斯拉夫马其顿共和国 | <input checked="" type="checkbox"/> ZA 南非 |
| <input checked="" type="checkbox"/> ES 西班牙 | <input checked="" type="checkbox"/> MN 蒙古 | <input checked="" type="checkbox"/> ZM 赞比亚 |
| <input checked="" type="checkbox"/> FI 芬兰 | <input checked="" type="checkbox"/> MW 马拉维 | <input checked="" type="checkbox"/> ZW 津巴布韦 |
| <input checked="" type="checkbox"/> GB 英国 | <input checked="" type="checkbox"/> MX 墨西哥 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> GD 格林纳达 | <input checked="" type="checkbox"/> MZ 莫桑比克 | |
| | <input checked="" type="checkbox"/> NO 挪威 | |

以下各方格用于指定本表公布之后加入 PCT 的国家:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

预防性指定声明: 除以上指定外, 申请人按照细则 4.9(b) 还做出除在补充栏中指明的从此声明范围内排除的任何指定以外的 PCT 所允许的所有其它指定。申请人声明: 这些补充指定是以确认为条件, 并且在自优先权日起 15 个月期限届满前尚未被确认的任何指定应认为被申请人在该期限届满时撤回。(确认 (包括费用) 应在上述 15 个月内送达受理局。)

第VI栏 优先权要求

要求下列在先申请的优先权

在先申请的申请日 (日/月/年)	在先申请的申请号	在先申请是:		
		国家申请: 国 家	地区申请: 地区专利局	国际申请: 受 理 局
(1)				
(2)				
(3)				
(4)				
(5)				

☐ 其它优先权要求在补充栏中指明。

请受理局准备并向国际局送交上面指明的在先申请的证明副本(仅当提交在先申请的局是本国际申请的受理局)。

☐ 全部 ☐ 第(1)项 ☐ 第(2)项 ☐ 第(3)项 ☐ 第(4)项 ☐ 第(5)项 ☐ 其它, 见补充栏

*如果在先申请是一项 ARIPO 申请, 至少指明一个在先申请为其提出的保护工业产权巴黎公约成员国或者世贸组织成员(细则 4.10(b)(ii))。

第VII栏 国际检索单位

国际检索单位 (ISA) 的选择(如果两个或者多个国际检索单位是主管进行国际检索的单位, 请填写所选择的单位, 可使用两个字母的代码来表示):

ISA/ CN

请求使用在先检索的结果; 在先检索的情况(如果在先检索已由国际检索单位进行或已向国际检索单位请求):

日期(日/月/年) 号码 国家(或地区专利局)

第VIII栏 声明

第 VIII 栏中(i)到(v)包括下列声明 (标注下面适用的方格并且在右栏中指明
每种声明的份数):

声明的份数

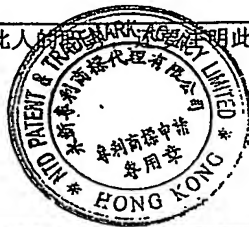
- | | | |
|--------------------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> VIII 栏(i) | 发明人身份声明 | : |
| <input type="checkbox"/> VIII 栏(ii) | 申请人在国际申请日有权申请和被授予专利的声明 | : |
| <input type="checkbox"/> VIII 栏(iii) | 申请人在国际申请日有权要求在先申请的优先权的声明 | : |
| <input type="checkbox"/> VIII 栏(iv) | 发明人资格声明 (仅为了指定美国的目的) | : |
| <input type="checkbox"/> VIII 栏(v) | 不影响新颖性的公开或缺乏新颖性的例外的声明 | : |

第IX栏 单: 申请语言

本国际申请包括:	本国际申请还附有下列文件(标注下面适用的方格, 并且在右栏指明每种文件的份数)	份数
(a)下列数目的纸页:	1. <input checked="" type="checkbox"/> 费用计算页	: 1
请求书	2. <input type="checkbox"/> 原始单独委托书	:
(包括声明页): 5 页	3. <input type="checkbox"/> 原始总委托书	:
说明书	4. <input type="checkbox"/> 总委托书副本: 如有的话, 登记号:	:
(除序列表部分): 11 页	5. <input type="checkbox"/> 缺签字的解释	:
权利要求: 3 页	6. <input type="checkbox"/> 在第 VI 栏中以项码.....注明的优先权文件	:
摘要: 1 页	7. <input type="checkbox"/> 国际申请的译文(语言):	:
附图: 页	8. <input type="checkbox"/> 关于微生物或其它生物材料保藏的单独说明	:
小计: 20 页	9. <input type="checkbox"/> 计算机可读形式的序列表(指明载体的类型和数目 (磁盘、CD-ROM、CD-R 或其它))	:
说明书的序列表部分(用 纸件提交时的实际页 数, 是否也提交计算机 可读形式的序列表: 见 下面(b)) : 页	(i) <input type="checkbox"/> 仅根据细则 13 之三, 为了国际检索的目的提交 副本(并且不作为国际申请的一部分)	:
总计: 20 页	(ii) <input type="checkbox"/> (仅当左栏的方格(b) (i)或(b) (ii)被标注时)适用时, 包括根据细则 13 之三, 为了国际检索的目的提 交另外的副本	:
(b)提交的计算机可读形式的说明书序列表 部分	(iii) <input type="checkbox"/> 连同关于左栏提到的序列表部分副本的识别的 相关说明	:
(i) <input type="checkbox"/> 不提交纸件(根据规程 801(a) (i))	10. <input type="checkbox"/> 其它(明确指出).....	:
(ii) <input type="checkbox"/> 并提交纸件(根据规程 801(a) (ii))		
包括序列表载体(磁盘、CD-ROM、CD-R 或 其它)的类型和数目(另外的副本在右栏 9(ii) 项中指明):		
建议把图号为____的附图和摘要一起公布。	提交国际申请的语言: 中文	

第IX栏 申请人或代理人签字或盖章

在每一签字旁注明签字人姓名, 如果从请求书中看不出此人姓名, 则应注明此人是以什么名义签字的。



由受理局填写		附图: <input type="checkbox"/> 收到: <input type="checkbox"/> 未收到:
1. 据称的国际申请文件的实际收到日期:	22. 3月 2002 (22. 3. 02)	
3. 由于随后(但在期限内)收到补充国际申请的文件或附图, 更改的实际收到日期:		
4. 收到(在期限内)根据 PCT 第 11.(2)条进行的改正的日期:		
5. 国际检索单位: ISA/ (如果有两个或多个主管单位)	6. <input type="checkbox"/> 检索本的送交推迟到缴纳检索费后	

由国际局填写

国际局收到登记本的日期:

由受理局填写

PCT

费用计算页

请求书附件

申请人或代理人的档案号
P2002193C

国际申请号

PCT/CN 02/00186

22.3月 2002 (22.03.02)
受理局日期印章

申请人 北京键凯科技有限公司

规定费用的计算

1. 传送费 CNY500 T
检索费 CNY1500 S
由 ISA/CN 进行国际检索。
(如果该国际申请有几个主管国际检索单位，写明被选择进行国际检索的国际检索单位名称。)

3. 国际费
基本费
当第 IX 栏(b)适用时，填写小计页数 }
当第 IX 栏(b)不适用时，填写总计页数 }
20 页

b1 前 30 页 CHF650 b1

b2 超过 30 的页数 x 每页附加费 = b2

b3 附加部分(仅当根据规程 801(a)(i)，用计算机可读形式提交说明书的序列表部分
或根据规程 801(a)(ii)，用计算机可读形式和纸件提交说明书的序列表部分):
400 x 每页附加费 = b3

把 b1、b2 和 b3 的数额相加，总数填入 B 栏中 CHF650 B

指定费
本国际申请包含 88 指定
5 x 140 = CHF700 D

应缴的指定费份数(最多 5 份) 每一份的指定费数额
CHF1350 I

把 B 栏和 D 栏数额相加，填入 I 栏中
(某些国家的申请人有权减缴 75% 的国际费，如果申请人(或所有申请人)有此权利，把 B 栏和 D 栏相加所得总额的 25% 填入 I 栏中。)

4. 优先权文件费(如果有的话) P

5. 应缴费用总额
把 T、S、I 和 P 栏数额相加，并将结果填入总计栏
CNY 2000
CHF 1350
总 计

☐ 指定费随后缴纳。

缴费方式

☒ 授权从帐户中扣除(参见下面) ☐ 银行支票 有价证券
☐ 支票 其他(明确指出)
☐ 邮政汇款

有关帐户扣除(或信贷)的授权

(并非所有受理局都允许使用这种缴费方式)
☒ 被授权从本人帐户中扣除上面指明的费用总额。
☐ 被授权从本人帐户中扣除上面指明的费用总额中
不足部分或存入多余部分
(仅在受理局的帐户允许的条件下此方格可作标记)。

受理局: RO/CN

账号: _____ 日期: 2002 年 3 月 22 日

姓名: _____ 签字: _____

参见费用计算页的说明

亲水性聚合物-黄酮结合物以及包含该结合物的药物组合物

发明领域

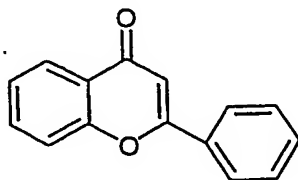
本发明涉及亲水性聚合物-黄酮类药物结合物，特别是涉及亲水性聚合物与黄酮或类黄酮药物如葛根素（Puerarin）、羟基异黄酮（Daidzein）、黄芩甙元（Baicalein）以及黄芩甙（Baicalin）等小分子的结合物。本发明还涉及包含这些结合物的药物组合物。

背景技术

聚乙二醇衍生物广泛地应用在与蛋白质、多肽以及其他治疗药物的结合以延长药物的生理半衰期，降低其免疫原性和毒性。在临床使用中，PEG及其衍生物作为制作药物制剂的载体已经在很多商业药品中得到了广泛的应用，而将 PEG 键合到药物分子的尝试在最近十年里也得到了长足的发展，在许多批准药品中被广泛使用，如 PEG-intron[®]，一种 α -干扰素与聚乙二醇的键合物就表现出了更长的循环半衰期和更好的治疗效果。紫杉醇与聚乙二醇的键合物也相应的降低了毒性和延长了生物活性。它们在人体内的代谢过程已相当清楚，是一种安全的，无副作用的药物改性剂。

在与药物结合时，常用到一种被称为聚乙二醇化（PEGylation）的工艺，即聚乙二醇两端的一个或二个端基被化学活化后具有一适当的官能团，此官能团对要结合的药物中的至少一个官能团具有活性，能与之形成稳定的键。

黄酮和类黄酮类药物在医药领域中应用相当广泛，有很多的衍生物都有与其相同的主体结构，即如下所示的 2-苯基苯并 γ -吡喃酮主体结构：



许多植物的黄色素，都是黄酮的多羟基化合物及其衍生物。由于取代

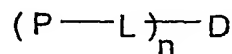
苯基的位置不同，还有异黄酮（3-苯基苯并γ-吡喃酮）及其他类似物。

黄酮类药物如葛根素、黄芩甙等作为天然药物的提取成分广泛应用于治疗各种疾病，它们都具有相当的药理和生物活性。在治疗高血压、心绞痛、急性心肌梗死、心血管等疾病都有显著的疗效，但都具有吸收快、消除快的特征。例如，黄芩甙元在大鼠静脉注射试验中表明，其吸收半衰期为13分钟，消除半衰期为42分钟。葛根素在人体静脉注射试验中消除半衰期为74分钟。

因此，非常有必要对黄酮类药物进行改性，以提高药物的药理学半衰期，增强其稳定性及到达靶部位的几率，提高水溶性，改变给药途径和改善生物利用度。

发明概述

根据本发明的一个方面，其提供一种以下通式表示的水溶性聚合物—黄酮类药物结合物：



其中：

P指各种支链或直链的水溶性聚合物，

n为1-10的整数；

D为黄酮类药物；

L为连接基团。

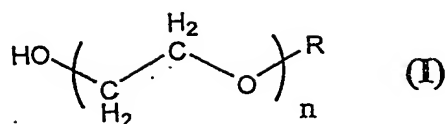
根据本发明的另一个方面，其提供包含所述结合物的药物组合物。

根据本发明的结合物，通过水溶性聚合物的改性，延长了黄酮类药物在生物体中的循环半衰期。另外，水溶性聚合物还可对所结合的药物提供保护，提高黄酮类药物的稳定性和水溶性，延长在生物体内的活性周期，有效地提高在生物体中的利用度。

发明说明

在本发明的结合物中，水溶性聚合物可为基本上非抗原性的聚合物，包括例如聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯吗啉以及它们的共聚物，其中优选是聚乙二醇。

聚乙二醇（PEG）的结构可如以下通式如I表示：



其中：

R 为 H 或 C₁₋₁₂ 烷基或环烷基，

n 为任何整数，表征其聚合度。

当 R 为低级烷基时，R 可以是含有 1—6 个碳原子的任何低级烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基或正己基。当 R 为环烷基时，R 优选为含 3—7 个碳原子的环烷基，如环丙基、环丁基和环己基。优选的环烷基为环己基。R 最优选是甲基，即、形成的化合物是甲氧基聚乙二醇（mPEG）。

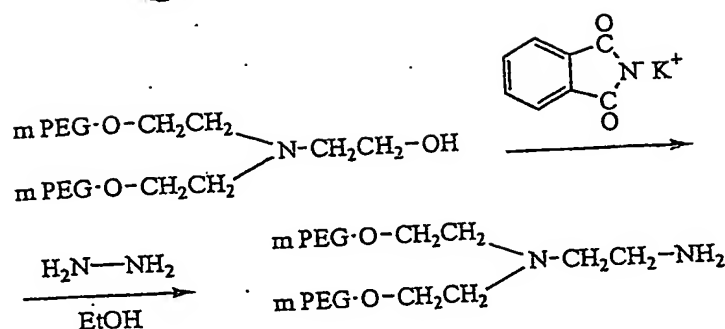
对聚乙二醇而言，一般采用分子量予以表示，只要使形成结合物的聚乙二醇的分子量为 300~60,000 道尔顿，这相当于 n 为大约 6~1300。更优选为，n 为 28、112 和 450，这分别相应于分子量为 1325、5000 和 20,000。由于通常由其平均分子量而非自重复单元限定的起始 PEG 化合物的潜在不均一性，优选用分子量表征聚乙二醇聚合物，而不是用整数 n 表示 PEG 聚合物中的自重复单元。各种分子量的起始 PEG 化合物可以通过本领域中的已知方法制备或者可以从商业来源得到。

当然，除了直链聚合物分子，支链或其他结构的聚合物也可以用于对黄酮类药物的结构进行改造，比如 Y 形分支、U 形分支等等。可以根据对具体的药物分子的性能适当要求选择合适的组合结构。

在本发明的结合物中，亲水性聚合物通常都具有游离羟基，因此，在与黄酮类药物结合时，需要对该游离羟基进行改性，形成能够与黄酮类药物上的羟基进行反应的活性端基。这些功能基团的引入，将决定该衍生物的应用领域和适用结构。针对需要实现的用途，可以采用以下几种方法对端基官能团进行改性。以下将以聚乙二醇作为亲水性聚合物的实例来说明活性基团的引入。

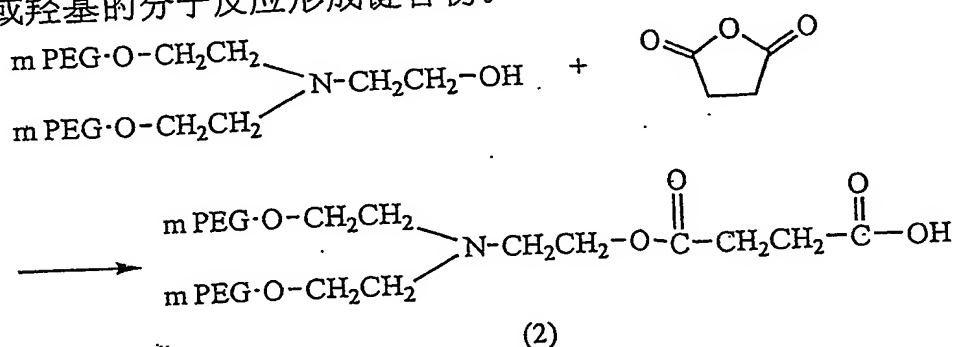
氨基化

氨基化后的聚乙二醇，由反应活性较大的氨基取代了羟基，在与一个含羧酸基的分子进行反应形成键合物中尤其重要。



羧基化

聚乙二醇羧基化后,可提高 PEG 的反应性,使 PEG 可以和另一含氨基或羟基的分子反应形成键合物。

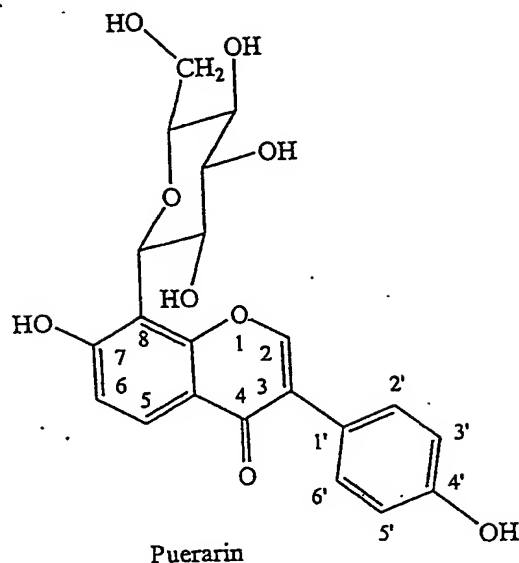


如果采用各种氨基酸作为反应原料,将同样获得含有羧基的端基官能团。特别的,如果使用酸性氨基酸或者含酸性氨基酸的聚合物,将获得含有多个活性羧基的端基官能团。此种结构将有利于提高对小分子的各种天然药物成分的负载率,并可通过分步降解获得缓释效果。

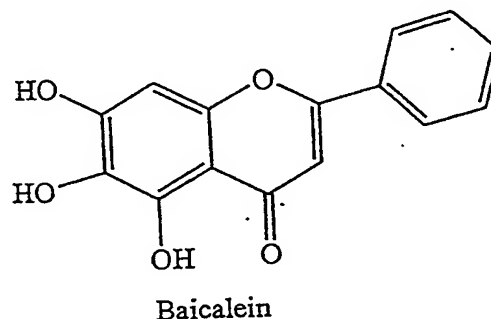
其他

同样的,也可通过酰氯、酰肼、马来酰亚胺、吡啶二硫化物等方法对其进行改性,在本领域可以很容易的获得相关的合成方法。

黄酮和类黄酮类衍生物具有多个羟基,如葛根素,其组成糖元部分含有多个活性羟基,在黄酮母体上 7 位和 4' 位上也有相应的活性羟基,它们都可以作为与聚合物的连接点。

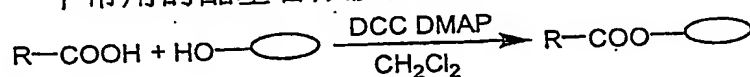


其他黄酮类药物如羟基异黄酮 (Daidzein)、黄芩甙元 (Baicalein) 以及黄芩甙 (Baicalin) 等都具有相当的活性羟基成分。同样都可以作为和聚合物的连接点。



这些结构中都包含有很多羟基，可以通过酯基、碳酸酯基、酰胺酯基等方式与聚合物结合，以达到对药物分子的有效保护和合理利用。因此，在本发明的结合物中，所述连接基团 L 可选自于以下组中：酯基、碳酸酯基、醚基、酰胺基、酰胺酯基、氨基甲酸酯基、乙缩醛，以与黄酮类药物上的羟基进行连接，形成结合物。在本发明中，术语“黄酮类药物”包括黄酮、类黄酮、异黄酮以及有可能的前体物质。

一个常用的酯基合成反应模式如下所示：



酯基在生物体中可以通过生物降解的方式除去，而释放出活性成分。

根据本发明的优选实施方案，还提供亲水性结合物分别与葛根素、羟基异黄酮、黄芩甙元以及黄芩甙所形成的结合物。

本发明的结合物可以纯化合物形式或适宜的药物组合物进行给药,可采用任何可接受的给药方式或用于类似用途的试剂进行。因此,本发明的另一个方面是提供包含所述结合物的药物组合物。

采用的给药方式可选择通过口、鼻内、直肠、透皮或注射给药方式,其形式为固体、半固体、冻干粉或液体药剂形式给药,例如,片剂、栓剂、丸剂、软和硬明胶胶囊剂、散剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂等,优选采用适用于精确剂量的简单给药的单元剂量形式。组合物可包含常规药用载体或赋形剂和作为活性成分(一种或多种)的本发明的结合物,此外,还可包含其它药剂、载体、辅剂等。

通常,根据所需给药方式,药学上可接受的组合物将包含约 1 至约 99 重量%的本发明结合物、以及 99 至 1 重量%的适宜的药物赋形剂。优选组合物包含约 5 至 75 重量%的本发明结合物,其余为适宜的药物赋形剂。

优选的给药途径是注射给药,采用常规日剂量方案,该方案可根据疾病的严重程度进行调整。本发明的结合物或其药学上可接受的盐也可配制成注射用剂,例如使用约 0.5 至约 50%的活性成分分散于可采用液体形式给药的药用辅剂中,实例为水、盐水、含水葡萄糖、甘油、乙醇等,从而形成溶液剂或混悬剂。

可采用液体形式给药的药物组合物例如可通过溶解、分散等手段将本发明的结合物(约 0.5 至约 20%)和选择性存在的药用辅剂溶解、分散于载体中,载体的实例为水、盐水、含水葡萄糖、甘油、乙醇等,从而形成溶液剂或混悬剂。

如果需要的话,本发明的药物组合物还可包含少量的辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等,例如:柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

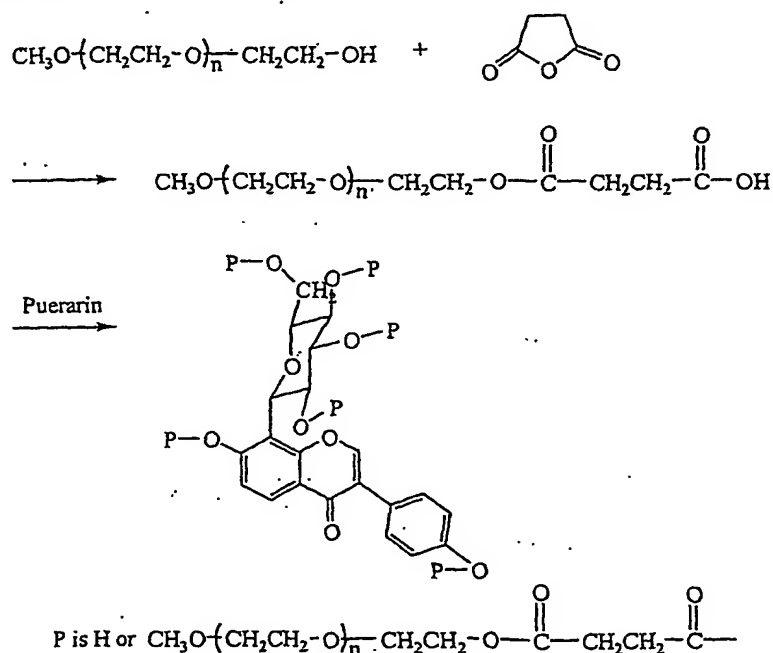
该类剂型的实际制备方法是本领域的技术人员公知的或者显而易见的,例如可参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (Mack Publishing

Company, Easton, Pennsylvania, 1990)。无论如何，按照本发明的技术，所使用的组合物将含有治疗有效量的本发明结合物，以用于治疗相应的疾病。

实施例

下面结合实例描述本发明的结合物及其制备方法，它不限制本发明，本发明的范围由权利要求限定。

实施例 1：酯基键合的聚乙二醇和葛根素的合成

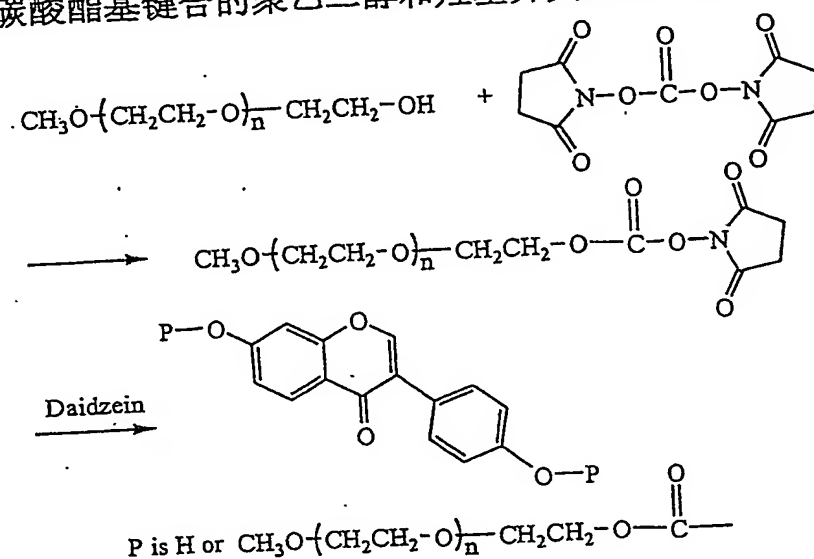


10 克聚乙二醇单甲醚 (mPEG, 分子量 5000) 和 1 克无水琥珀酸酐溶于 80 毫升无水乙腈中，滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时，旋转蒸发出去多余溶剂，残余固体添加 30 毫升异丙醇，产物过滤收集，真空干燥。产率：9 克 (90%)。NMR (DMSO) 3.5 (br m, PEG 中的氢)，3.24 (s, 3 个氢)，4.13 (t, 2 个氢)。

5 克由上一步合成的聚乙二醇羧酸 (MPEG-COOH)，0.25 克葛根素 (Puerarin)，0.2 克羟基苯并三唑 (HOBT)，0.2 克 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 溶于 50 毫升无水二氯甲烷，添加 0.32 克二环己基碳二亚胺 (DCC)。氮气保护下过夜搅拌，多余溶剂通过旋转蒸发除去，残余物添

加 20 毫升 1,4-二氧六环。过滤除去沉淀，滤液部分通过旋转蒸发浓缩。残余物添加 100 毫升异丙醇，产物过滤收集，真空干燥。产率：4.5 克 (90%)，熔点：60—62℃。

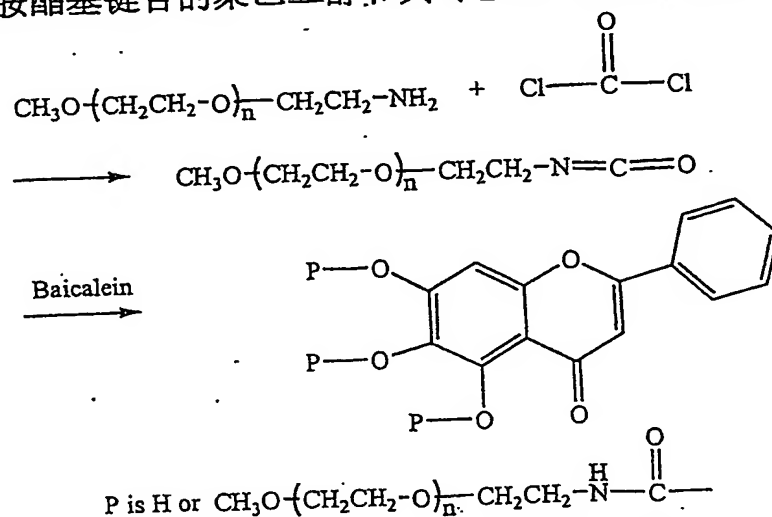
实施例 2：碳酸酯基键合的聚乙二醇和羟基异黄酮的合成



10 克聚乙二醇单甲醚 (分子量 5000) 和 0.25 克 N, N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯溶于 100 毫升乙腈，滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时，旋转蒸发出去多余溶剂，残余物真空干燥。固体残余物添加 30 毫升无水二氯甲烷。不溶固体过滤除去，有机相乙酸钠缓冲溶液 (0.1M, pH5.5) 萃取一次，并用无水硫酸钠干燥。浓缩溶液，固体残余物添加 20 毫升乙醚。产物过滤，真空干燥。产率：8.0 克 (80%)。熔点：54-56℃。NMR (DMSO) 3.5 (br m, PEG 中的氢)，3.24 (s, 3 个氢)，4.45 (t, 2 个氢)，2.82 (s, 4 个氢)。

5 克由上一步合成的聚乙二醇单甲醚-琥珀酰亚胺基碳酸酯 (MPEG-OCO-NHS)，0.125 克羟基异黄酮溶于 50 毫升无水乙腈，添加 0.2 克 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)。氮气保护下过夜搅拌，多余溶剂通过旋转蒸发除去，残余物添加 100 毫升异丙醇。产物过滤收集，真空干燥。产率：4.5 克 (90%)，熔点：57—59℃。

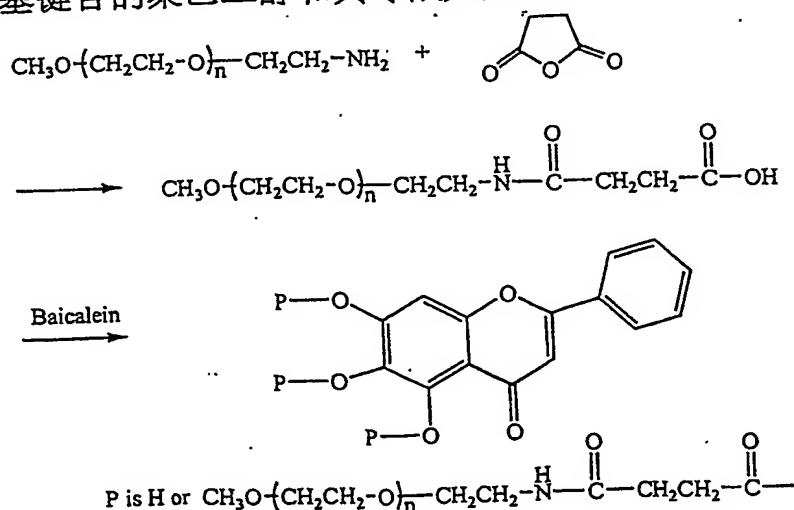
实施例 3: 酰胺酯基键合的聚乙二醇和黄芩色素三羟基黄酮的合成



10 克聚乙二醇单甲醚乙氨 (mPEG-NH₂ 分子量 5000) 和 1 克光气溶于 80 毫升无水乙腈中, 滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时, 旋转蒸发出去多余溶剂, 残余固体添加 40 毫升乙醚, 沉淀物抽滤, 真空干燥。产率: 9.5 克 (95%)。NMR (DMSO) 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 3.18 (t, 2 个氢)。

4.5 克由上一步合成的聚乙二醇衍生物 (MPEG-N=C=O), 0.085 克黄芩色素三羟基黄酮溶于 40 毫升无水乙腈, 添加 0.5 毫升新蒸三乙胺 (TEA)。在室温下氮气保护, 过夜搅拌, 多余溶剂通过旋转蒸发除去, 残余物添加 100 毫升异丙醇。产物过滤收集, 真空干燥。产率: 4.1 克 (91%)。熔点: 58—60℃。

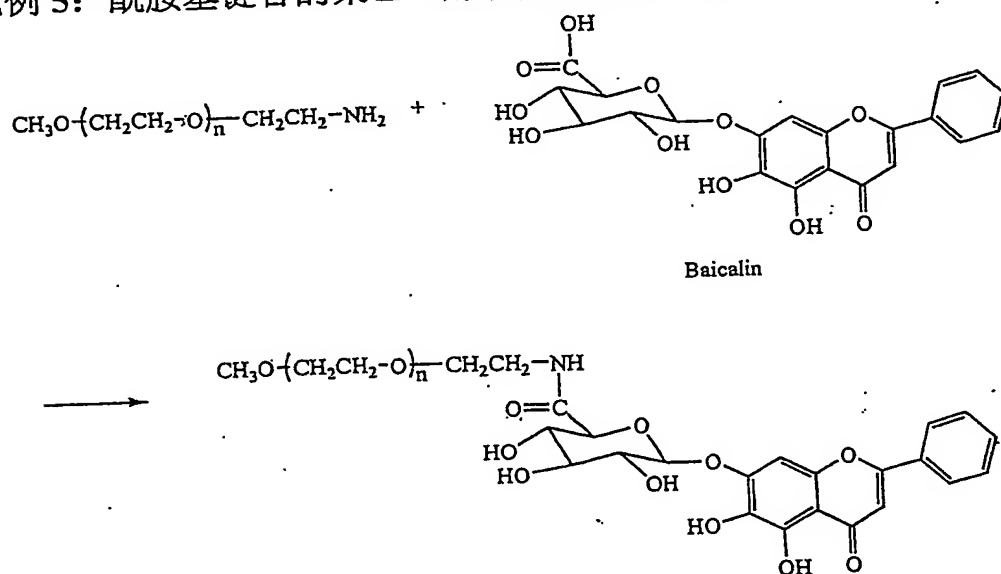
实施例 4: 酯基键合的聚乙二醇和黄芩甙元的合成



10 克聚乙二醇单甲醚乙氨 (mPEG-NH₂ 分子量 5000) 和 1 克无水琥珀酸酐溶于 80 毫升二氯甲烷中, 滴加 0.5 毫升无水吡啶。在氮气保护下搅拌 12 小时, 旋转蒸发出去多余溶剂, 残余固体添加 30 毫升异丙醇, 产物过滤收集, 真空干燥。产率: 9.4 克 (94%)。NMR (DMSO) 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 3.08 (t, 2 个氢)。

4.5 克由上一步合成的聚乙二醇羧酸, 0.085 克黄芩甙元, 0.2 克羟基苯并三唑 (HOBT), 0.2 克 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 溶于 45 毫升无水二氯甲烷, 添加二环己基羰二亚胺 (DCC)。氮气保护下过夜搅拌, 多余溶剂通过旋转蒸发除去, 残余物添加 20 毫升 1,4-二氧六环。过滤除去沉淀, 滤液部分通过旋转蒸发浓缩。残余物添加 100 毫升异丙醇, 产物过滤收集, 真空干燥。产率: 4.2 克 (92%)。熔点: 58—60℃。

实施例 5: 酰胺基键合的聚乙二醇和黄芩甙的合成



5 克聚乙二醇单甲醚乙氨 (mPEG-NH₂ 分子量 5000) 0.45 克黄芩甙, 0.2 克羟基苯并三唑 (HOBT), 0.2 克 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 溶于 50 毫升无水二氯甲烷, 添加 0.25 克二环己基羰二亚胺 (DCC)。氮气保护下过夜搅拌, 多余溶剂通过旋转蒸发除去, 残余物添加 20 毫升 1,4-二氧六环。过滤除去沉淀, 滤液部分通过旋转蒸发浓缩。残余物添加 100 毫升异丙醇, 产物过滤收集, 真空干燥。产率: 4.6 克 (92%)。熔点: 59—62℃。

实施例 6

本实施例说明代表性非胃肠道给药的药物组合物的制备过程，所述组合物包含本发明的结合物。

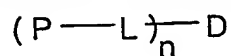
成分

本发明的结合物	2g
0.9%盐水溶液	至 100mL

将本发明的结合物溶解于 0.9%盐水溶液，得到 100mL 的静脉注射用溶液，将其通过 0.2 μ 的膜过滤材料过滤，在无菌条件下包装。

权 利 要 求 书

1、如下式表示的水溶性聚合物—黄酮类药物结合物：



其中：

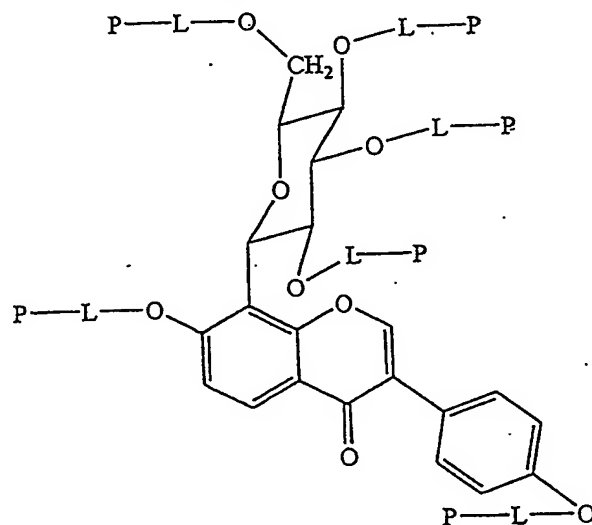
P 代表水溶性聚合物，

n 为 1—10 的整数；

D 为黄酮类药物；以及

L 为连接基团。

2、如下式表示的水溶性聚合物—葛根素结合物：

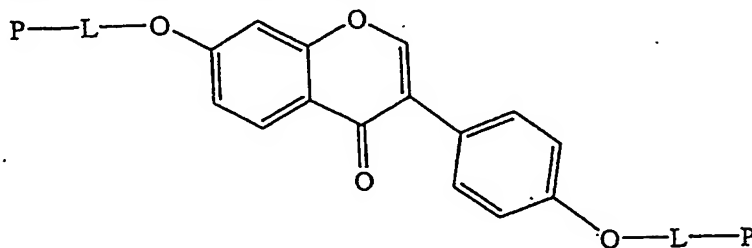


其中：

P 为 H 或水溶性聚合物，但不同时为 H；以及

L 为连接基团。

3、如下式表示的水溶性聚合物—羟基异黄酮结合物：

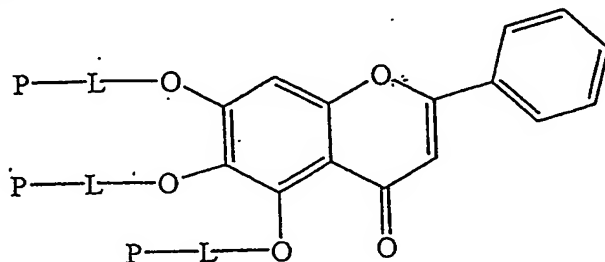


其中:

P 为 H 或水溶性聚合物, 但不同时为 H;

L 为连接基团。

4、如下式表示的水溶性聚合物—黄芩甙元结合物:

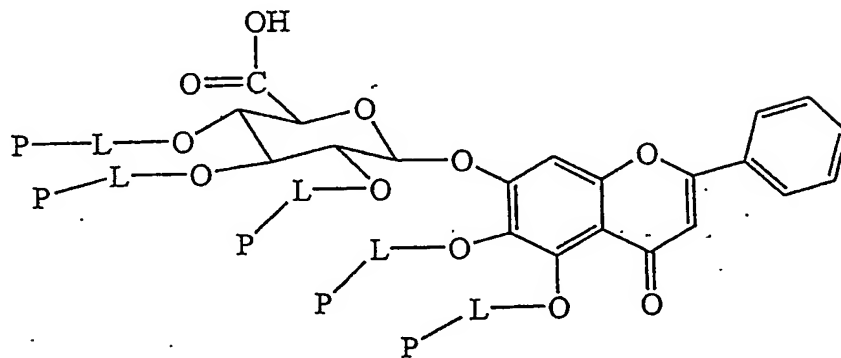


其中:

P 为 H 或水溶性聚合物, 但不同时为 H;

L 为连接基团。

5、如下式表示的水溶性聚合物—黄芩甙结合物:

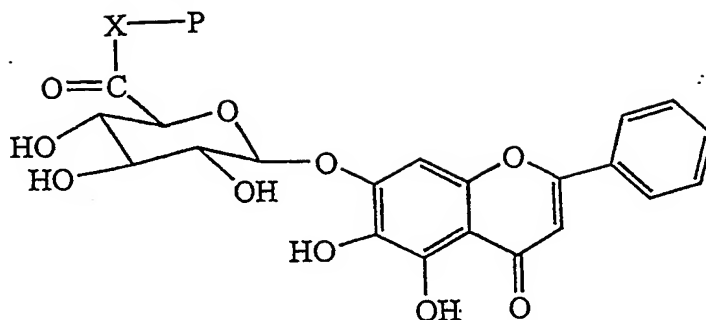


其中:

P 为 H 或水溶性聚合物, 但不同时为 H; 以及

L 为连接基团。

6、如下式表示的水溶性聚合物—黄芩甙结合物:



其中:

P 为支链或直链的水溶性聚合物; 以及

X 为水溶性聚合物与黄芩甙连接的部分: 如 NH 或 O。

7、如权利要求 1—6 所述的结合物, 其中水溶性聚合物为聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯吗啉或它们的共聚物。

8、如权利要求 7 所述结合物, 其中水溶性聚合物为聚乙二醇或其共聚物。

9、如权利要求 8 所述的结合物, 其中聚乙二醇的分子量为 300~60,000。

10、如权利要求 1—5 所述的结合物, 其中连接基团 L 选自于以下组中: 酯基、碳酸酯基、醚基、酰胺基、酰胺酯基、氨基甲酸酯基、乙缩醛。

11、药物组合物, 其包含如权利要求 1—10 之一所述的结合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

12、如权利要求 11 所述的组合物, 其还可包含其他的治疗活性成分。

13、如权利要求 11 所述的组合物, 其为注射用剂、溶液剂、片剂、混悬剂或气雾剂的剂型。

摘 要

本发明公开了一种聚乙二醇与黄酮及类黄酮药物形成的结合物，该结合物是将类黄酮，如葛根素、羟基异黄酮、黄芩甙元以及黄芩甙等通过聚乙二醇修饰后，以达到提高类黄酮类药物的水溶性和延长其在生物体中的循环半衰期。其特征在于：无毒、基本无免疫原性的水溶性聚乙二醇支载药物分子，提高该药物的用药便利性和治疗效果。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.